



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2058/97

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 501/24

(22) Anmeldetag: 4.12.1997

A61K 31/545

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1998

(45) Ausgabetag: 25. 8.1999

(56) Entgegenhaltungen:

WO 9806723A1 (BIOCHEMIE GMBH)

(73) Patentinhaber:

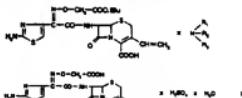
BIOCHEMIE GMBH
A-6250 KUNDL, TIROL (AT).

(72) Erfinder:

DECRISTOFORO MARTIN DR.
WATTNER, TIROL (AT).
LINDSECKER JOHANNES DR.
BREITENBACH, TIROL (AT).
MILLER LUDWIG DR.
INNSBRUCK, TIROL (AT).
STURM HERBERT DR.
INNSBRUCK, TIROL (AT).
VEIT WERNER DR.
KUFSTEIN, TIROL (AT).
WOLF SIEGFRIED
BRÜDLEGG, TIROL (AT).

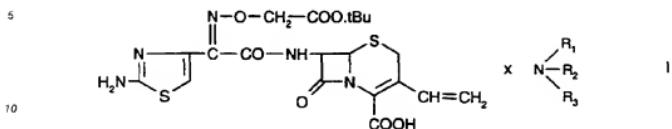
(54) KRISTALLINE SALZE VON 7-(2-(AMINOTETIAZOL-4-YL)-2-(TERT.BUTONYCARBONYLMETHOXYIMINO)ACETAMIDO)-3-VINYL-3-CEPHEM-4-CARBONSÄURE

(57) Die Erfindung betrifft kristalline Salze von 7-(2-(Aminotetiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido)-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel
worin R₁, R₂ und R₃ entweder je eine Ethylgruppe bedeuten oder R₁ und R₂ für Cyclohexyl und R₃ für Wasserstoff stehen oder R₁ und R₂ für Wasserstoff und R₃ für die tert.Octylgruppe stehen, und das kristalline Salt von Celzium der Formel
sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

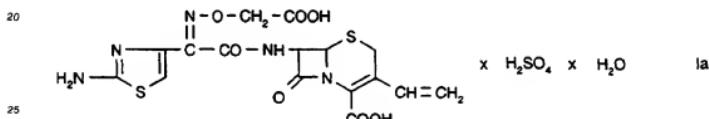


B
405 402
AT

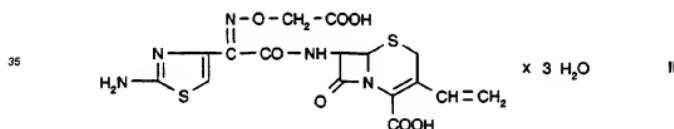
Die Erfindung betrifft neue kristalline Salze von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure mit Aminen der Formel



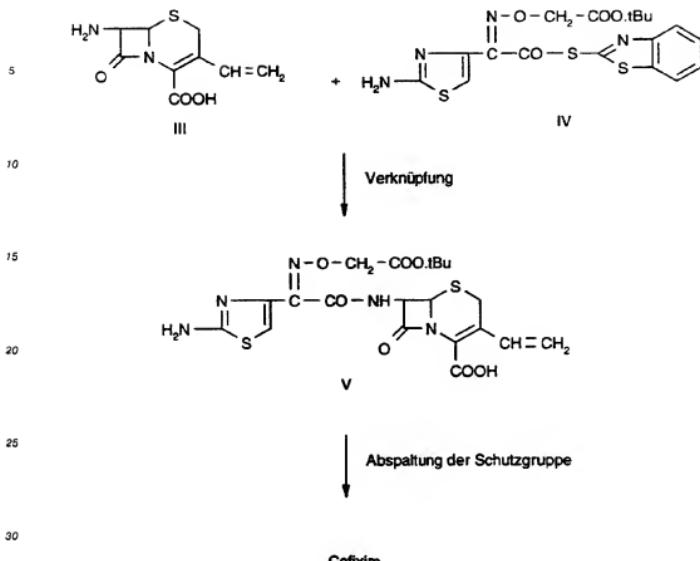
15 worin R_1 , R_2 und R_3 entweder je eine Ethylgruppe bedeuten oder R_1 und R_2 für Cyclohexyl und R_3 für Wasserstoff stehen oder R_1 und R_2 für Wasserstoff und R_3 für die tert.Octylgruppe stehen, sowie ein neues 20 kristallines Salz von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



25 sowie Verfahren zur Herstellung dieser neuen Verbindungen und ihre Verwendung.
30 Cefixim als Trihydrat der Formel



ist ein modernes, oral verfügbares Cephalosporinantibiotikum mit hervorragenden antibakteriellen Eigenschaften und hoher β -Lactamasestabilität (siehe beispielsweise H.Yamanaka et al., J.Antibiotics (1985), 38-(12), p 1738-1751).
45 Die Herstellung von Cefixim kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, den kostengünstigsten Weg stellt die Verknüpfung von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel III mit einem reaktiven Derivat von 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure, vorzugsweise 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester der Formel IV zu 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der 50 Formel V und anschließender Abspaltung der tert.Butoxygruppe dar.



Die bei der Verknüpfung eingesetzte Verbindung der Formel IV liegt oft nur in geringer Reinheit und mit einem beträchtlichen Nebenproduktanteil vor. Zur Verbesserung ihrer Qualität kann sie in ihr gut kristallisierendes Dimethylacetamidsolvat überführt werden. Dazu wird unsauberer 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolylester in Dimethylacetamid gelöst, wobei das Solvat sofort auszukristallisieren beginnt und isoliert wird. Gegebenenfalls kann zur Verbesserung der Ausbeute ein Antilösungsmittel zugesetzt werden. Geeignete Antilösungsmittel sind z.B. Acetonitril oder ein Ester wie Essigsäureethylester, ein Ether wie Methyl-tert.butylether oder auch Wasser. Natürlich kann auch 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolylester bei dessen Herstellung, z.B. aus 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure, Benzthiazolyldisulfid und Triphenylphosphin, direkt aus der Reaktionslösung als Dimethylacetamidsolvat isoliert werden. Prinzipiell ist aber 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolylester bzw. eine wie oben beschrieben *in situ* hergestellte Lösung für den Einsatz in der Cefiximsynthese geeignet, da die Reinigungskraft der erfindungsgemäßen Aminsäule der Formel I enorm ist.

Die Verbindung der Formel V wird nur in amorpher Form erhalten und ist in den gängigen organischen Lösungsmitteln, wie halogenierten Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Ketonen und Estern, ausgezeichnet löslich, sodaß zu deren Isolierung unerwünschte Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe oder Ether (vergleiche EP 0360630, Beispiel 133), eingesetzt werden müssen. Die Isolierung der freien Säure der Formel V gelingt auch aus Wasser, wobei sich die Verbindung nur mühsam und langwierig trocknen läßt. Durch die ungünstigen Löseeigenschaften der Verbindung der Formel V, welche eine Isolierung aus extremen Antilösungsmitteln, wie Ether oder Wasser, notwendig machen, werden naturgemäß unerwünschte Nebenprodukte mitausgefällt, welche unter Umständen bis in den Wirkstoff Cefixim mitgeschleppt werden oder mühsam abgetrennt werden müssen.

Demnach ist Bedarf nach einer effizienten Reinigungsmethode für die Verbindung der Formel V bzw. nach einem gut isolierbaren kristallinen Derivat mit Reinigungseffekt direkt aus Syntheselösungen gegeben.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung der Salze der Formel I gelöst.

Die Salze der Formel I können hergestellt werden, indem man 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel V in einem Ester, beispielsweise in Essigsäureethylester oder Essigäurebutylester, in einem Keton, beispielsweise in Methylisobutylketon, oder in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise in Dichlormethan, gegebenenfalls mit Hilfe eines Alkohols als Kosolvens, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, löst, und Triethylamin, Dicyclohexylamin oder tert.Octylamin zugibt, wobei das entsprechende Salz der Formel I auskristallisiert.

Man kann jedoch auch das Reaktionsgemisch mit dem entsprechenden Ester, Keton oder halogenierten Kohlenwasserstoff verdünnen, wobei die erwünschte Kristallisation eintritt oder vervollständigt wird, oder den zugesetzten Alkohol destillativ entfernen, wobei wiederum die Kristallisation eintritt oder vervollständigt wird und die Nebenprodukte in Lösung bleiben.

Die Menge an Amin ist nicht kritisch, bevorzugt werden jedoch stöchiometrische Mengen bis zu einem doppelten Überschub, bezogen auf eingesetzte 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure, verwendet.

Nach Isolierung der Salze der Formel I können diese entweder mit Hilfe einer Säure in die gereinigten Verbindungen der Formel V überführt oder als solche in den Prozeß zur Abspaltung der tert.Butylschutzgruppe zur Darstellung von Cefixim eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Salze der Formel I können auch in hoher Reinheit direkt aus Acylierungslösungen ausgehend von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel III mit einem reaktiven Derivat von 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure, beispielsweise 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester der Formel IV erhalten werden. Dabei wird 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel III als Salz mit einem Amin in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, in einem Ester wie Essigsäureethylester oder Essigäurebutylester oder in einem Keton wie Methylisobutylketon, gegebenenfalls unter Zusatz eines Alkohols, beispielsweise Ethanol oder Methanol, oder Wasser oder eines Amids wie Dimethylformamid als Kosolvens gelöst und mit 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester der Formel IV versetzt. Nach erfolgter Reaktion werden die Salze der Formel I direkt aus dem entsprechenden Lösungsmittel (Gemisch) erhalten. Es ist auch möglich die beiden Reaktanden zuerst im entsprechenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch zu suspendieren, das zum Lösen von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure notwendige Amin anschließend zuzugeben und die Reaktion mit anschließender Kristallisation der Salze der Formel I durchzuführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, nach erfolgter Acylierungsreaktion die 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure aus dem organischen Lösungsmittel durch Extraktion mit einer Base, beispielsweise mit Natriumbicarbonat oder Natronlauge, in eine wässrige Phase überzuführen, das Produkt anschließend nach pH-Korrektur als freie Säure wiederum in eines der genannten Lösungsmittel zu extrahieren und dann die Salze der Formel I zu kristallisieren. Verfährt man nach dieser Variante, ist Essigäureethylester das bevorzugte Lösungsmittel.

Als Amine zum Lösen der 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure eignen sich beispielsweise tertiäre Amine wie Triethylamin oder Tributylamin, Amidine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Guanidine wie Tetramethylguanidin.

Die Salze der Formel I sind kristallin, schwerlöslich in gängigen organischen Lösungsmitteln wie Estern, beispielsweise Essigsäureethylester, Ketonen, beispielsweise Methylisobutylketon, und chlorierten Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Dichlormethan. Die Salze der Formel I besitzen eine enorme Reinigungskraft bezüglich Nebenprodukten und sind daher vorzüglich geeignet, Verbindungen der Formel V von Nebenprodukten zu reinigen.

Die letzte Stufe zur Herstellung von Cefixim der Formel II, die Abnahme der Schutzgruppe unter sauren Bedingungen, gestaltet sich schwierig.

So wird im oben genannten Artikel unter anderem Cefixim aus 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester durch Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure/Anisol in einer Ausbeute von 34.1 % hergestellt. Dabei wird zur Reinigung des Spaltproduktes ein Chromatographieschritt eingeschaltet.

In der WO 95/33753 wird die Abspaltung der Schutzgruppen mit Aluminiumchlorid und Anisol vorgenommen. Dabei wird intermedial das Hydrochlorid des Cefixims isoliert, welches dann zu einem Roh-Cefixim freigesetzt wird. Anschließend wird das Rohprodukt noch über einen Chromatographieschritt gereinigt. Neben der umständlichen Reinigung der Rohprodukte über eine kostenintensive Chromatographie ist zusätzlich die Entsorgung des Aluminiums sowie die Isolierung von Cefixim-Hydrochlorid aus stark

salzsaurer Lösung aufgrund der Korrosionseigenschaften ein ernstes Problem.

In EP 030630 wird in Beispiel 160 zur Spaltung von 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxymino)acetamido]-3-vinyl-3-cyphem-4-carbonsäurebenzhydylester konz HCl im Gemisch mit Ameisensäure eingesetzt und das Monohydrochlorid von Cefixim durch Zugabe von Disopropylether gefällt. Desgleichen werden zur Spaltung p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure im Gemisch mit Ameisensäure oder Essigsäure beschrieben. Die Isolierung der Spaltprodukte als Additionsalze mit den entsprechend starken Säuren wird wiederum durch Eintragen in Disopropylether vorgenommen.

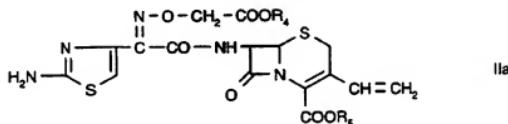
Die Methoden haben den entscheidenden Nachteil, daß zur Isolierung der entsprechenden Salze des Cefixims die Spaltlösungen in Ether eingetragen werden müssen, ein Lösungsmittel, welches nur höchst ungern in technischen Anlagen eingesetzt wird und aufgrund seiner Polarität auch unerwünschte Nebenprodukte mit ausfällt.

Die Spaltung mit Salzsäure ist aus Korrosionsgründen unerwünscht, Methansulfonsäure ist biologisch nicht abbaubar und bei der Spaltung mit p-Toluolsulfonsäure wird das Produkt in amorpher und unreiner Form erhalten.

Demnach ist Bedarf nach einer besseren Spaltmethode für Cefixim, welches durch saure Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt wird - bezüglich Lösungsmittelwahl, umweltverträglichen Reagentien, möglichst milden Spaltbedingungen und Reinigungseffekt im Isolierschritt - gegeben.

Diese Aufgabe wird durch die Verwendung von Schwefelsäure als Spaltreagens und durch die Verwendung des Salzes der Formel Ia gelöst.

Erfindungsgemäß gelangt man zu der Verbindung der Formel Ia, indem man Cefixim der Formel II oder eine Verbindung der Formel



35 worin R_4 eine Schutzgruppe und R_5 eine Schutzgruppe oder Wasserstoff bedeuten, mit Schwefelsäure in einem polaren organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, gegebenenfalls in Gegenwart von Amiensäure oder Essigsäure bzw. Wasser, versetzt, wobei die Verbindung der Formel Ia auskristallisiert bzw. nach Zugabe eines Aktivierungsmittels kristallisiert.

Als polare organische Lösungsmittel eignen sich insbesondere Acetonitril oder Gemische von Acetonitril mit Sulfolan bzw. Dimethylsulfoxid. Nimmt man Acetonitril als Lösungsmittel, ist es gleichzeitig auch das Antilösungsmittel zur Vervollständigung der Kristallisation. Arbeitet man in Sulfolan, bewirkt die Zugabe von 40 Acetonitril die Kristallisation der Verbindung der Formel Ia. Nimmt man aus Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindung der Formel Ia eine Verbindung der Formel IIa, empfiehlt es sich, Essigsäure oder Ammoniumklorid als Katalysatoren zuzusetzen, um die Abreinigung des Schutzgruppen(s) zu beschleunigen.

Die bevorzugte Ausgangsverbindung zur Herstellung des kristallinen Sulfats von Celexim ist eine Verbindung der Formel Ila, worin R₁-tert.Butyl und R₂-Wasserstoff bedeuten, oder ein Salz der Verbindung der Formel Ila mit Triethylammonium, Dicyclohexylamin oder tert.Octylamin.

Die Menge einzutretender Schwefelsäure ist nicht kritisch, bevorzugt setzt man stöchiometrische Mengen, bezogen auf das Ausgangsmaterial, bis zu einem doppelten oder dreifachen Überschuss ein. Setzt man eines der oben genannten Ammoniumsalze ein, ist die Menge an Schwefelsäure der Aminmenge anzupassen. Die Temperatur bei der Herstellung der Salze ist ebenfalls unkritisch. Vorrangweise wird die Salzbildung bei Raumtemperatur durchgeführt, jedoch können auch höhere Temperaturen angewandt werden, sollen eventuelle Schutzgruppen rascher abgespalten werden. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird die Kristallsuspension üblicherweise nektriert.

Die Freisetzung von Cefixim der Formel II aus der Verbindung der Formel Ia gestaltet sich problemlos. Beispielsweise wird die Verbindung der Formel Ia mit Hilfe einer Base, z.B. Ammoniak, Natrium- oder Kaliumcarbonat bzw. Natrium- oder Kaliumbicarbonat oder Natron- bzw. Kalilage in Wasser zum entsprechenden Dinatrium-, Dikalium- oder Diammoniumsalz des Cefixims überführt und nach einem Filtrations-Schritt die Verbindung der Formel II als Trihydrat durch Zugabe einer Säure, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, beispielsweise Aceton oder Ethanol, kristallisiert.

Auch eine direkte Freisetzung von Cefixim-trihydrat aus der Verbindung der Formel Ia durch Zugabe der entsprechenden Menge an Base zur Neutralisation der Schwefelsäure ist möglich.

Die Verbindung der Formel Ia ist ein Monohydrat, welches jedoch leicht zu übertröcknen ist. So werden unter Vakuum getrocknete Produkte mit einem Wasserwert unter 2 % erhalten. Setzt man diese Verbindungen normaler Luftfeuchtigkeit aus, nehmen die Verbindungen Luftfeuchtigkeit auf und man erhält Produkte mit Wasserwerten um 3,4 bis 3,6 %, die dem theoretischen Wasserwert für das Monohydrat von 3,16 % sehr nahe kommen.

Das Salz der Formel Ia ist kristallin, fällt in gut isolierbarer Form aus, zeichnet sich durch eine Reinigungskraft bezüglich Nebenprodukte aus und liefert demnach nach Freisetzung zu Cefixim einen hochwertigen Wirkstoff.

In den folgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern sollen, ohne jedoch den Umfang einzuschränken, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1: 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.tert.Octylaminsalz

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer werden 15 g 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure bei Raumtemperatur in 300 ml Essigester suspendiert, wobei eine dünnflüssige Suspension entsteht. Dann werden 40 g 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)-essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester.Dimethylacetamidsolvat zugegeben, und die Mischung wird mit 30 ml Wasser versetzt. Anschließend werden unter Röhren innerhalb 1 Stunde 8 g Triethylamin in 30 ml Essigester zugetropft. Die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur (20°) gerührt, wobei die Suspension vorübergehend sehr dickflüssig wird. Nach Reaktionsende wird der Ansatz mit 300 ml Wasser versetzt und 5 Minuten innig durchmischt. Man läßt dann die Phasen scheiden und trennt die Wasserphase mit dem Produkt ab. Die organische Phase wird mit weiteren 100 ml Wasser nachextrahiert, und die beiden Wasserphasen werden vereinigt. Zur Produktaufarbeitung wird die Wasserphase mit 200 ml Essigester unter innigem Röhren versetzt und der pH-Wert mit ca. 70 - 80 g Phosphorsäure 75 % auf 2,2 gestellt. Die Essigesterphase wird dann abgetrennt und die Wasserphase nochmals mit 200 ml Essigester nachgewaschen.

Die vereinigten Essigesterphasen werden in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rührer im Verlauf von 30 Minuten unter Röhren mit einer Lösung von 12 g tert.Octylamin in 50 ml Essigester versetzt, wobei die Titelverbindung ausfällt. Die Mischung wird dann auf 0° gekühlt, um die Fällung zu vervollständigen, dann wird das Produkt über eine G-3 Nutsche isoliert und im Vakuum über Nacht getrocknet.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)-essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester.Dimethylacetamidsolvat kann folgendermaßen erhalten werden:
100 g 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolester (Reinheit 96,9 F%) werden bei Raumtemperatur in 200 ml Dimethylacetamid gelöst. Die Titelverbindung beginnt dann sofort auszukristallisieren. Man kühlte dann die Suspension für eine Stunde auf 0° ab, anschließend für zwei weitere Stunden auf -20°. Das Produkt wird anschließend über eine Nutsche isoliert und mit eiskaltem Acetonitril gewaschen.

Ausbeute: 75,3 g, Reinheit HPLC: 99,2 Fl, Zersetzungspunkt: 115-125°

Beispiel 2: 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Triethylammoniumsalz

In einem 500 ml Erlenmeyerkolben werden 10 g 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure vorgelegt und unter Röhren mit 250 ml Essigester versetzt. Dann wird soviel Methanol zugesetzt, wie nötig ist, um das Ausgangsmaterial in Lösung zu bringen (ca. 15 ml). Die Mischung wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch ein Faltenfilter filtriert. Zum Filtrat tropft man langsam eine Lösung von 2,1 g Triethylamin in 20 ml Essigester innerhalb ca. 20 Minuten zu, wobei das Produkt auszukristallisieren beginnt. Man röhrt dann die Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde bei 0° nach, isoliert anschließend die Titelverbindung über eine Nutsche und wäscht das Produkt mit 20 ml eiskaltem Essigester. Nach Trocknen über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 30° erhält man die Titelverbindung.

Zersetzung ab 200 °C

¹H NMR (MeOH-d₄): 7.08 (dd, J = 11.2 und 17.6 Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.84 (d, 1H); 5.45 (d, 1H); 5.22 (d, 1H); 5.17 (d, 1H); 4.66 (s, 2H); 3.73 und 3.59 (AB, d, J = 17.5 Hz, 1H); 3.19 (q, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.30 (t, 5H).

Beispiel 3: 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylamin salz

10 5.1 g 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 50 ml Ethylacetat, 5 ml Ethanol und 0.25 ml Wasser bei 35° gelöst. Unter Röhren werden 2 ml Dicyclohexylamin zugesetzt und angeimpft. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 35° und weitere 30 Minuten bei Umgebungstemperatur weitergeführt. Die Titelverbindung wird dann bei 25° über eine Nutsche isoliert und der Filterkuchen 2x mit je 10 ml Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird über 15 Nach im Exsikkator im Vakuum getrocknet.

¹H NMR (MeOH-d₄): 7.02 (dd, J = 11.2 und 17.7 Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.79 (d, 1H); 5.31 (d, 1H); 5.12 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.65 (s, 2H); 3.65 und 3.54 (AB, d, J = 17.3 Hz, 1H); 3.21-3.14 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.2 - 1.4 (m, 10H).

20 **Beispiel 4:** 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.tert.Octylaminsalz

5.1 g 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure werden in 50 ml Ethylacetat, 10 ml Ethanol und 1 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf 35° erwärmt, und angeimpft. Unter Röhren werden 1.7 ml tert.Octylamin zugegeben, dann wird die Röhre ausgeschaltet. Man lässt 15 Minuten kristallisieren, röhrt auf, und unter Röhren werden weitere 50 ml Ethylacetat in ca. 30 Minuten zugetropft. Die Fällung wird 15 Minuten nachgerührt, dann bei 35° isoliert und der Filterkuchen 2x mit je 5 ml Ethylacetat gewaschen. Getrocknet wird das Produkt über Nacht im Vakuum.

30 ¹H NMR (MeOH-d₄): 7.02 (dd, J = 11.2 und 17.7 Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.79 (d, 1H); 5.32 (d, 1H); 5.13 (d, 1H); 5.11 (d, 1H); 4.65 (s, 2H); 3.66 und 3.55 (AB, d, J = 17.3 Hz, 1H); 1.66 (s, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.43 (s, 6H); 1.06 (s, 9H).

35 **Beispiel 5:** 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.tert.Octylaminsalz

(Herstellung direkt aus Acylierungslösungen von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure und 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopenzthiazolylester)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Magnetrührer, Tropftrichter, Rückflußkühler und Thermometer 40 werden 20 g 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure bei Raumtemperatur in 200 ml Dichlormethan suspendiert, wobei eine dünnflüssige Suspension entsteht. Dann werden 45 g 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopenzthiazolylester zugegeben und die Mischung mit 4 ml Wasser versetzt. Man gibt dann im Verlauf von 10 Minuten 10 g Triethylamin zu, wobei die Temperatur um 5-10° steigt. Nach Abklingen der Exothermie wird der Ansatz auf Rückflußtemperatur (30-35°) erwärmt. Die Reaktionsmischung wird im Verlauf von etwa 2 Stunden fast völlig klar. Nach 3.5 Stunden werden 5 ml Methanol zugegeben, das Gemisch filtriert, und die Filterschicht mit 50 ml Dichlormethan nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer vorgelegt, auf ca. 35° erwärmt und innerhalb ca. 35 Minuten mit einer frisch bereiteten Lösung von 22 g tert.Octylamin in 100 ml Dichlormethan versetzt, wobei am Anfang der Zugabe mit Impfkristallen der Titelverbindung angeimpft wird. Nach beendeter Zugabe werden ca. 100 ml Lösungsmittel abdestilliert und gleichzeitig ca. 200 ml Dichlormethan zugegeben. Dann wird die Suspension im Verlauf von 30 Minuten auf -10° abgekühlt und 40 Minuten bei dieser Temperatur weitergeführt. Anschließend wird die Titelverbindung über eine Nutsche isoliert, mit gekühltem (-20°) Dichlormethan gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 30° über Nacht getrocknet.

55 Smp: 190° (Zers.)
Gehalt an Nebenprodukten: 0.23 %
Gehalt an freiem Cefixim: 0.03 %

Beispiel 6: 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Triethylammoniumsalz
(Herstellung direkt aus Acylierungslösungen von 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure und 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolyester)

5

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Eisbad werden 10 g 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0° gekühlt. Dann werden 10 ml Wasser zugegeben und anschließend 10 g Triethylamin zügig zugetropft. Dann wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur (20°) gebracht und 22 g 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolyester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur weitergerührt und anschließend wird das Produkt über eine Nutsche isoliert, als Feuchtprodukt nochmals in 100 ml Dichlormethan verrührt, wiederum abgenutscht und über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 40° getrocknet.

15

Referenzbeispiel: 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure

In einem 30 l Gefäß mit Rührer werden 25.4 l Essigsäureethylester, 0.94 l Wasser und 2.4 l Methanol vorgelegt und auf 10° gekühlt. Dann trägt man unter Rühren 1.044 kg 7-Amino-3-vinyl-cephem-4-carbonsäure ein. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 0.982 kg Triethylamin versetzt, gefolgt von 2.56 kg 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenzthiazolyester. Die Kühlung wird auf 2° Innentemperatur gestellt und die Reaktionsmischung 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dabei entsteht aus der gelblichen Suspension eine klare orange Lösung. Nach Ende der Reaktion wird die Lösung über eine Drucknutsche blankfiltriert und in ein 50 l Gefäß übergeführt. Die Reaktionslösung wird mit 23.4 l Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt und gleichzeitig auf 20° erwärmt. Dann wird der pH-Wert durch Zugabe von 3.5 N Salzsäure auf einen Wert zwischen 2.0 und 2.3 gestellt. Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase dreimal mit Essigester nachextrahiert. Die vereinigten Essigerstherpenen werden mit 0.234 kg Aktivkohle (NORIT CG1) versetzt und 10 Minuten gerührt. Dann wird über eine Drucknutsche filtriert und der Kohlekuchen mit 1.5 l Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 23.4 l Wasser überschichtet und unter Röhren wird der pH-Wert mit ca. 0.93 i 5 H Natronlauge auf 8.0 gestellt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit Wasser nachextrahiert. Die vereinigten Wasserphasen werden am Rotationsverdampfer bei 45° von Essigerestern befreit und anschließend mit 0.053 kg Aktivkohle (NORIT CG1) versetzt. Man filtriert durch eine Drucknutsche und wäscht den Kohlekuchen zweimal mit je 1.6 l Wasser nach. Die Titelverbindung wird dann durch Zugabe von 6 l Salzsäure bis zu einem pH von 2.3 gefällt. Die Suspension wird auf 5° abgekühlt und 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wird das Produkt über eine Zentrifuge isoliert, mit 10 l Wasser gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank unter Vakuum bei 45° 90 Stunden über Blaugel getrocknet.

Gehalt HPLC: 85.9 %, H₂O: 4.3 %

40

Reinheit in FI%: 92.84%

Gehalt an freiem Cefixim: 1.6 %

Beispiel 7: 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Sulfat.Monohydrat

45

In ein Gemisch aus 40 ml Ameisensäure und 400 ml Acetonitril werden 40 g 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure eingetragen. Man gibt zur Lösung bei Raumtemperatur innerhalb ca. 5 Minuten 12 ml 95 %ige H₂SO₄ zu. Nach ungefähr 4 Minuten beginnt das Produkt auszukristallisieren. Die Suspension wird 4.5 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 1.5 Stunden im Eisbad nachgerührt. Die Titelverbindung wird über eine Nutsche isoliert, in 2 Portionen mit je 140 ml Acetonitril gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Gehalt an Cefixim: 76.3 % (HPLC)

Gehalt an H₂SO₄: 19.0 % (Ionenchromatographie)

Acetonitril: 0.84 % (GC)

55

Wasser: 1.3 % (KF)

Ein Teil des Produktes wird über Nacht an der Luft equilibriert.

Wasser: 3.4 % (KF)

Beispiel 8: 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Sulfat.Monohydrat

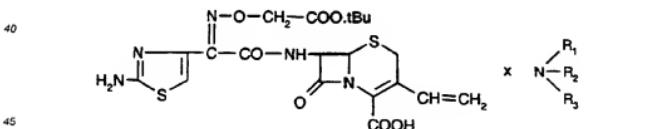
- 5 20 g 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.tert.Octylaminsalz werden in ein Gemisch aus 20 ml Ameisensäure und 200 ml Acetonitril eingetragen. Nach ca. 5 Minuten wird eine Lösung erhalten. Dann werden 8 ml 95%ige H₂SO₄ innerhalb 5 Minuten zugetropft. Nach der Hälfte der H₂SO₄-Zugabe wird die Lösung mit Impfkristallen versetzt. Das Gemisch wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend noch 3.5 Stunden im Eisbad nachgerührt, über eine Nutsche isoliert und mit 140 ml Acetonitril gewaschen. Die Titelverbindung wird anschließend über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.
 Reinheit HPLC: 99 FI%
 Gehalt Cefixim: 75.7 % (HPLC)
 15 H₂SO₄: 18.6 % (Ionenchromatographie)
 Acetonitril: 1.8 % (GC)
 Wasser: 1.9 % (KF)

Beispiel 9: Herstellung von Cefixim aus 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)-acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Sulfat.Monohydrat

- 14.87 g 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Sulfat.Monohydrat werden in 148 ml Wasser suspendiert und mit verdünntem Ammoniak gelöst (pH = 6.0). Man gibt 2.97 g Aktivkohle zu und röhrt das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die Aktivkohle wird abfiltriert und mit 224 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser auf 800 ml verdünnt und mit 300 ml Ethanol versetzt. Die Lösung wird auf 28° erwärmt, und mit 6 N HCl wird der pH-Wert auf 3.5 gestellt. Man gibt Impfkristalle zu, röhrt die entstehende Suspension eine Stunde bei 28° nach, stellt dann den pH-Wert auf 2.5, röhrt die Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur und weitere 2 Stunden im Eisbad nach. Das Produkt wird über eine Nutsche isoliert, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet.
 Reinheit HPLC: 99.4 FI%

Patentansprüche

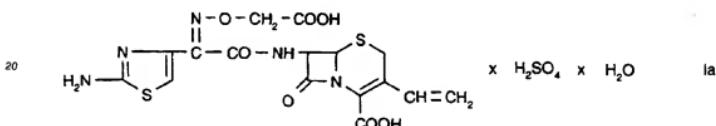
- 35 1. Kristalline Salze von 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel



worin R₁, R₂ und R₃ entweder je eine Ethylgruppe bedeuten oder R₁ und R₂ für Cyclohexyl und R₃ für Wasserstoff stehen oder R₁ und R₂ für Wasserstoff und R₃ für die tert.Octylgruppe stehen.

- 50 2. 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Triethylammoniumsalz
- 55 3. 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.Dicyclohexylammoniumsalz
4. 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure.tert.Octylammoniumsalz

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure der Formel V in Gegenwart von Triethylamin, Dicyclohexylamin oder tert.Octylamin kristallisiert.
- 5 6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man 7-Amino-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure mit einem reaktiven Derivat von 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure umsetzt und das Reaktionsprodukt mit Triethylamin, Dicyclohexylamin oder tert.Octylamin kristallisiert.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als reaktives Derivat von 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure 2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-S-mercaptopbenz thiazolylester oder dessen Dimethylacetamidsolvat einsetzt.
- 15 8. Kristallines Salz von Cefixim der Formel



- 25
9. Verfahren zur Herstellung des kristallinen Salzes der Formel la, dadurch gekennzeichnet, daß man Cefixim in wasserfreier Form, in Form seiner Hydrate oder in Form eines geschützten Derivates mit einem Überschuß an H₂SO₄ in einem polaren organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart von Ameisensäure oder Essigsäure bzw. Wasser versetzt und das auskristallisierte Produkt, gegebenenfalls nach Zugabe eines Antilösungsmittels, kristallisiert.
- 30
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als polares organisches Lösungsmittel Sulfolan, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril und als Antilösungsmittel Acetonitril einsetzt.
- 35
11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als geschütztes Derivat von Cefixim 7-[2-(Aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carbonsäure oder ein Salz der Verbindung mit Triethylamin, Dicyclohexylamin oder tert.Octylamin einsetzt.
- 40
12. Verwendung des Salzes von Cefixim der Formel la zur Herstellung von hochreinem Cefixim der Formel

